

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Deponit NT 5 mg/24 tuntia depotlaastari  
Deponit NT 10 mg/24 tuntia depotlaastari

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

5 mg/24 h depotlaastari: Yksi 9 cm<sup>2</sup>:n depotlaastari sisältää 18,7 mg glyseryyliitrinitraattia, jota vapautuu 5 mg 24 tunnissa.

10 mg/24 h depotlaastari: Yksi 18 cm<sup>2</sup>:n depotlaastari sisältää 37,4 mg glyseryyliitrinitraattia, jota vapautuu 10 mg 24 tunnissa.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Depotlaastari.

Deponit NT on neliönmuotoinen, pyöreäkulmainen depotlaastari, joka koostuu päällyskalvosta, lääkeainetta sisältävästä itsekiinnittyvästä matriksikerroksesta ja suojakalvosta. Lääkeainetta sisältävä matriksikerros on läpinäkymätön ja väritön. Sen päällä on läpikuultava, taipuisa päällyskalvo. Suojakalvossa, joka irrotetaan ennen laastarin asettamista iholle, on S-kirjaimen muotoinen leikkaus irrottamisen helpottamiseksi. 5 mg/24 h -depotlaastarin koko on 9 cm<sup>2</sup> ja 10 mg/24 h -depotlaastarin 18 cm<sup>2</sup>.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

*Angina pectoriksen* estohoito.  
Perifeerisen laskimokanyylin pitäminen auki.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

##### *Angina pectoriksen* estohoito

Nitraattien vaste vaihtelee eri potilailla; hoidossa on käytettävä pienintä tehokasta annosta. Hoito aloitetaan yleensä yhdellä Deponit 5 mg/24 t (0,2 mg/t) depotlaastarilla. Ylläpito­hoidossa annosta voidaan nostaa kahteen Deponit 5 mg/24 t depotlaastariin tai yhteen Deponit 10 mg/24 t depotlaastariin (0,4 mg/t) vuorokaudessa.

##### *Perifeerisen laskimokanyylin pitäminen auki*

5 mg/24 h -depotlaastari puolitetään. Laastarin puolikas (2,5 mg/24 h) kiinnitetään iholle 0,5–1,0 cm proksimaalisesti punktiokohdasta pitkittäin laskimon suuntaisesti tai muutoin kanyylin läheisyyteen. Laastarivaihdetaan uuteen 24 tunnin välein.

### *Iäkkäät potilaat*

Ei ole tarpeen muuttaa annoksia iäkkäille potilaille.

### *Pediatriset potilaat*

Valmisteen turvallisuutta ja tehoa lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

### Antotapa

Laastari kiinnitetään terveelle, ehjälle, suhteellisen rypyttömälle ja karvattomalle iholle. Ennen laastarin kiinnittämistä ei saa käyttää ihonhoitotuotteita. Samaa kohtaa voi käyttää uudestaan vasta muutaman päivän kuluttua. Laastaria voidaan käyttää kylvyn, suihkun sekä liikunnan aikana. Laastari on poistettava saunomisen ajaksi.

Toleranssin kehittymisen estämiseksi laastaria tulisi pitää iholla vain noin 12–16 tuntia, jotta varmistetaan 8–12 tunnin tauko glyseryyliitrinitraatin käytössä. Tauon ajaksi voidaan harkita muun kuin nitraatteja sisältävän *angina pectoris* -lääkkeen käyttöä.

## **4.3 Vasta-aiheet**

Glyseryyliitrinitraattilaastaria ei saa käyttää jos potilaalla on:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle, muille orgaanisille nitraateille tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- akuutti verenkiertohäiriö (sokki, kollapsi), johon liittyy huomattava hypotensio
- kardiogeeninen sokki (jos riittävää loppudiasistolista painetta ei voida pitää yllä sopivin menetelmin)
- vaikea hypotensio (systolinen verenpaine alle 90 mmHg)
- vaikea hypovolemia
- vaikea anemia
- sydämen vajaatoiminta ahtauman, aorttaläpän tai hiippaläpän ahtauman, hypertrofis-obstruktiivisen kardiomyopatian tai konstriktiivisen perikardiitin vuoksi
- sydämen tamponaatio
- tila, johon liittyy kohonnut kallonsisäinen paine

Glyseryyliitrinitraattihoidon aikana ei saa käyttää fosfodiesteriaasin tyypin 5 estäjiä (PDE5) (esim. sildenafiliä, vardenafiliä, tadalafilia), koska nämä voivat tehostaa glyseryyliitrinitraattien verisuonia laajentavia vaikutuksia johtaen vaikeaan hypotensioon (ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Glyseryyliitrinitraattia on käytettävä erityisen varoen lääkärin tarkassa valvonnassa, jos potilaalla on:

- matala sydämen täyttöpaine (esim. akuutin sydäninfarktin yhteydessä syntyneessä vasemman kammion vajaatoiminnassa). Systolisen verenpaineen alentamista alle 90 mmHg on vältettävä.
- ortostaattinen häiriö.

Toleranssin ja ristitoleranssin kehittymistä muille nitroyhdisteille on kuvattu. Koska glyseryyliitrinitraattilaastareille kehittyy toleranssi, kielenalaisen glyseryyliitrinitraatin teho rasituksen kestossa voi osittain heikentyä.

Deponit NT -hoitoa ei saa keskeyttää fosfodiesteriaasi-5-estäjän (esim. sildenafilin, vardenafiilin, tadalafilin) käytön vuoksi, koska *angina pectoris* -kohtauksen riski voi suurentua (ks. kohdat 4.3 ja 4.5). Deponit NT -depotlaastareita ylläpitohoitona käyttäville potilaille on kerrottava, että he eivät saa käyttää fosfodiesteriaasin estäjiä (esim. sildenafiliä, vardenafiilia, tadalafilia) sisältäviä valmisteita (ks. kohta 4.3).

### Veren vähähappisuus

Varovaisuus on tarpeen hoidettaessa potilaita, joilla esiintyy valtimoveren vähähappisuutta vaikean anemian (myös G6PD:n puutteen aiheuttamat muodot) vuoksi, sillä näillä potilailla glyseryyliitrinitraatin biotransformaatio on heikentynyt.

Varovaisuus on tarpeen myös hoidettaessa potilaita, joilla esiintyy keuhkosairauden tai iskeemisen sydämen vajaatoiminnan vuoksi veren vähähappisuutta ja ventilaation/perfuusion epätasapaino.

Potilailla, joilla on *angina pectoris*, sydäninfarkti tai aivoiskemia, on usein myös poikkeamia pienissä ilmasteissa (erityisesti alveolaarinen hypoksia).

Näissä olosuhteissa verisuonet keuhkoissa supistuvat, jotta perfuusio siirtyy alveolaarisen hypoksian alueilta keuhkojen paremmin ventiloituille alueille (Euler-Liljestrandin mekanismi, ks. myös kohta 4.8). Koska glyseryyliitrinitraatti on voimakas vasodilataattori, se voi estää tämän suojaavan verisuonten supistumisen ja täten lisätä perfuusiota huonosti ventiloituille alueille. Tällöin ventilaation/perfuusion epätasapaino huononee edelleen ja valtimoveren hapen osapaine pienenee edelleen.

### Methemoglobinemia

Glyseryyliitrinitraattihoidon jälkeen on ilmoitettu methemoglobinemiaa. Methemoglobinemiaa ei saa hoitaa metyleenisinellä, jos potilaalla on glukoosi-6-fosfaatin puutos tai methemoglobiini-reduktaasin puutos (ks. myös kohta 4.9).

Glyseryyliitrinitraattilaastareita ei ole tarkoitettu akuuttien *angina pectoris* -kohtausten hoitoon.

Glyseryyliitrinitraattilaastarit on poistettava saunomisen ajaksi. Laastarin poistamista ennen magneettikuvausta (MRI) tai sähköistä rytminsiirtoa ei pidetä tarpeellisena, koska laastari ei sisällä alumiinia eikä muita perusmetalleja eikä kiinnitetty laastari siten aiheuta ihon palamisen riskiä.

Laastari on poistettava ennen diatermiahoitoa mahdollisen paikallisen kuumenemisen vuoksi.

Jos potilaalla on äskettäin ollut sydäninfarkti tai akuutti sydämen vajaatoiminta, hoito glyseryyliitrinitraattilaastareilla on toteutettava varoen tarkassa lääketieteellisessä valvonnassa ja/tai hemodynaamisessa tarkkailussa.

Jos potilaalle kehittyy huomattava hypotensio, laastarin poistamista on harkittava osana hypotension hoitoa.

Potilaan rintakipukohtausten ehkäisemiseksi hoitoa ei saa lopettaa äkillisesti. Kuten muillakin nitraattivalmisteilla vaihdettaessa pitkäaikaista hoitoa saaneen potilaan hoito toisentyypiseksi, glyseryyliitrinitraattihoito pitää lopettaa vähitellen ja uusi hoito on aloitettava samanaikaisesti.

Rasitusrintakipukohtauksia voi ilmetä tiheämmin silloin kun laastaria ei käytetä, mikä on huomioitava. Tällaisissa tapauksissa on hyvä käyttää muuta samanaikaista hoitoa rasitusrintakivun ehkäisemiseksi.

Glyseryyliitrinitraattihoito voi pahentaa hypertrofisen kardiomyopatian aiheuttamaa rasitusrintakipua.

Glyseryyliitrinitraatti voi myös nostaa glaukoomaa sairastavien potilaiden silmänpainetta.

Hoidon alussa ilmenevän nitraattipäänsäryn voimakkuutta ja esiintymistiheyttä voidaan vähentää aloittamalla hoito pienin annoksien. Annosta suurennetaan vähitellen halutulle hoitotasolle.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Muut verenpainetta alentavat lääkkeet, kuten beetasalpaajat, kalsiuminestäjät, vasodilataattorit (esim. fosfodiesteriinin estäjä kuten sildenafili), ACE:n estäjät, diureetit, jne., ja/tai alkoholi voivat

samanaikaisesti käytettynä voimistaa Deponit NT:n verenpainetta alentavaa vaikutusta. Neuroleptit ja trisykliset masennuslääkkeet voivat myös vaikuttaa samoin.

Deponit NT:n verenpainetta alentava vaikutus lisääntyy, jos samanaikaisesti käytetään fosfodiesterasiin estäjiä, kuten sildenafiliä, vardenafilia tai tadalafilia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Seurauksena voi olla hengenvaarallisia sydän- ja verisuonikomplikaatioita. Siksi Deponit NT -hoitoa saavat potilaat eivät saa käyttää fosfodiesterasiin estäjiä (esim. sildenafiliä, vardenafilia tai tadalafilia).

Deponit NT:n samanaikainen käyttö dihydroergotamiinin kanssa voi lisätä dihydroergotamiinin hyötyosuutta. Tämä on erityisen tärkeä huomioida sepelvaltimotautipotilailla, sillä dihydroergotamiini estää Deponit NT:n vaikutuksen ja voi johtaa sepelvaltimoiden supistumiseen.

Tulehduskipulääkkeet (lukuun ottamatta pieniannoksista asetyylisalisyylihappoa antitromboottina) voivat heikentää glyseryyliitrintraatin hoitovastetta.

Saproteriini (tetrahydrobiopteriini, BH4) on typpioksidisyntetaasin kofaktori. Varovaisuutta suositellaan aina kun saproteriiniä sisältävää lääkevalmistetta käytetään samanaikaisesti kaikkien sellaisten aineiden kanssa, jotka laajentavat verisuonia vaikuttamalla typpioksidin (NO) metaboliaan tai vaikutukseen. Tällaisia aineita ovat mm. perinteiset typpioksidin luovuttajat (esim. glyseryyliitrintraatti, isosorbidiidinitraatti, isosorbidi-5-mononitraatti ja muut).

Glyseryyliitrintraatin samanaikainen käyttö amifostiinin ja asetyylisalisyylihapon kanssa voi lisätä glyseryyliitrintraatin verenpainetta alentavia vaikutuksia.

ACE:n estäjät, etenkin SH-ryhmän sisältävä kaptopriili, voivat vähentää nitraattitoleranssin muodostumista.

## **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

### Hedelmällisyys

Rotilla ja kaniineilla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa, joissa käytettiin eri antotapoja, ei ilmennyt mitään paritteluun, hedelmällisyyteen tai yleisiin lisääntymisparametreihin liittyviä vaikutuksia.

Tietoja glyseryyliitrintraatin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole

### saatavilla. Raskaus

Rotilla ja kaniineilla tehdyissä kehitystoksisuustutkimuksissa, joissa käytettiin eri antotapoja, ei ilmennyt mitään alkioihin, sikiöihin tai nuoriin eläimiin kohdistuvia vaikutuksia edes emolle toksisilla annoksilla.

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa, joissa käytettiin paikallisesti annettavaa glyseryyliitrintraattivoitetta rotille enintään annoksina 80 mg/kg/vrk ja kaniineille enintään annoksina 240 mg/kg/vrk, ei ilmennyt glyseryyliitrintraatista aiheutuvia ~~haitallisia~~ vaikutuksia sikiöön. Raskaana olevilla naisilla ei ole kuitenkaan tehty riittäviä ja hyvin kontrolloituja tutkimuksia.

Koska eläimillä tehdyt tutkimukset eivät aina ennusta vastetta ihmisellä, glyseryyliitrintraattia saa käyttää raskauden aikana vain, jos se on selvästi välttämätöntä ja vain lääkärin ohjauksessa ja jatkuvassa valvonnassa. Varovaisuus on erityisen tärkeää raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana.

### Imetys

Saatavilla olevat tiedot ovat puutteellisia eivätkä ole vakuuttavia, jotta voitaisiin arvioida lääkkeen imetyksen aikaisesta käytöstä lapselle aiheutuva vaara. Saatavilla olevien tietojen mukaan nitraatit erittyvät rintamaitoon ja voivat aiheuttaa methemoglobinemiaa pikkulapsille. Ihmisen rintamaitoon

erittyvän nitroglyseriinin määrää ei ole selvitetty. Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko Deponit NT -hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Glyseryyliitrinitraatti, etenkin hoidon alussa tai annosta muutettaessa, voi heikentää reaktiokykyä tai aiheuttaa harvoin ortostaattista hypotensiota ja huimausta (sekä poikkeustapauksissa pyörtymistä yliannostuksen jälkeen). Jos potilas kokee näitä oireita, hänen tulee pidättäytyä ajamisesta ja koneiden käytöstä.

#### 4.8 Haittavaikutukset

Glyseryyliitrinitraatin käytön aikana havaitut haittavaikutukset:

Elinjärjestelmä	Hyvin yleinen (≥ 1/10)	Yleinen (≥ 1/100, < 1/10)	Melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100)	Harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Hyvin harvinainen (< 1/10 000)	Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
Veri ja imukudos				methemoglobinemia		
Psyykkiset häiriöt		sekavuus				
Hermosto	päänsärky	heitehuimaus (myös posturaalinen), uneliaisuus		pyörtyminen		
Sydän		takykardia	angina pectoris -oireiden lisääntyminen	bradykardia, korjautuva AV-katkos		sydämen-tykytys
Verisuonisto		ortostaattinen hypotensio	verenkierron heikentyminen (joskus tähän liittyy bradyarytmiaa ja pyörtymistä)	punastuminen		hypotensio
Ruoansulatus-elimistö	pahoinvointi, oksentelu				närästys	
Iho ja ihonalainen kudos			allergiset ihoreaktiot (esim. laajalle levinnyt ihottuma), allerginen kosketus-ihottuma			eksfoliatiivinen dermatiitti, yleistynyt ihottuma

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		astenia	kutina, antopaikan kutina, polttelu,			
---	--	---------	--------------------------------------	--	--	--

<b>Elinjärjestelmä</b>	<b>Hyvin yleinen</b> (≥ 1/10)	<b>Yleinen</b> (≥ 1/100, < 1/10)	<b>Melko harvinainen</b> (≥ 1/1 000, < 1/100)	<b>Harvinainen</b> (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	<b>Hyvin harvinainen</b> (< 1/10 000)	<b>Tuntematon</b> (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)
			eryteema, ärästyminen			
Tutkimukset						sydämen sykkeen nopeutuminen

Orgaanisten nitraattien käytön yhteydessä on raportoitu vakavia epänormaalin matalaan verenpaineeseen liittyviä vasteita, kuten pahoinvointia, oksentelua, levottomuutta, kalpeutta ja liiallista hikoilua.

Glyseryylnitratihoidon aikana voi esiintyä ohimenevää hypoksemiaa, koska verenvirtauksessa voi tapahtua suhteellista uudelleenjakautumista niillä alueilla, joissa keuhkorakkulatuuletus on heikentynyt. Tämä voi etenkin sepelvaltimotautipotilailla johtaa sydänlihaksen hypoksiaan.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

FI-00034 Fimea

## 4.9 Yliannostus

#### Eläimistä saatu kokemus

Rotilla havaittiin huomattavaa kuolleisuutta (LD<sub>50</sub>) laskimonsisäisellä kerta-annoksella 23,2 mg/kg ja hiirillä laskimonsisäisellä kerta-annoksella 10,6 mg/kg.

Rotilla havaittiin huomattavaa kuolleisuutta (LD<sub>50</sub>) ihon alle annettuna kerta-annoksella 94 mg/kg ja hiirillä ihon alle annettuna kerta-annoksella 110 mg/kg.

#### Kokemus ihmisellä

##### *Oireet*

- verenpaineen lasku ≤ 90 mmHg
- kalpeus
- hikoilu
- heikko pulssi
- refleksitakykardia
- kollapsi
- pyörtyminen
- posturaalinen huimaus
- päänsärky
- astenia
- heitehuimaus
- pahoinvointi

- oksentelu
- ripuli

Methemoglobinemiaa on myös raportoitu muista orgaanisista nitraatteista saavilla potilailla vahingossa otetun yliannostuksen jälkeen. Glyseryylitrinitraatin biotransformaation aikana vapautuu nitriitti-ioneja, jotka voivat aiheuttaa methemoglobinemiaa ja syanoosia. Näitä seuraa takypnea, ahdistuneisuus, tajunnan menetys ja sydänpysähdys. Ei voida sulkea pois mahdollisuutta, että glyseryylitrinitraatin yliannostus aiheuttaa tämän haittareaktion.

Hyvin suuria annoksia käytettäessä kallonsisäinen paine voi kohota. Tämä voi aiheuttaa aivoihin liittyviä oireita.

Ihon läpi tapahtuvalla annostelulla glyseryylitrinitraatin yliannostus on epätodennäköinen.

#### *Yleiset hoitotoimenpiteet*

- Lopeta lääkkeen anto (poista laastari)
- Yleiset toimenpiteet, jos potilaalle ilmaantuu nitraatin käyttöön liittyvää hypotensiota tai tuupertumista
  - potilas on asetettava makuuasentoon pää alas ja jalat kohotettuina tai tarvittaessa laitetaan potilaan jalkoihin tukisiteet
  - lisähapen anto
  - plasmatilavuuden lisääminen (nestehoito laskimoon)
  - spesifinen sokin hoito (potilas lähetettävä tehohoitoyksikköön).

#### *Erityiset hoitotoimenpiteet*

- verenpaineen nostaminen, jos verenpaine on hyvin matala
- lisälääkitys vasokonstriktorilla, esim. noradrenaliinihydrokloridilla
- methemoglobinemian hoito
  - valitun methemoglobiinia pelkistävän aineen käyttö (C-vitamiini, metyleenisini tai toluidiinisiini)
  - hapen anto (jos tarpeen)
  - tekohengityksen aloittaminen
  - hemodialyysi (jos tarpeen)

Methemoglobinemiaa ei saa hoitaa metyleenisinillä, jos potilaalla on glukoosi-6-fosfaatin puutos tai methemoglobiini-reduktaasin puutos (ks. myös kohta 4.4). Silloin kun tämä hoito on vasta-aiheinen tai tehoton, suositellaan verenvaihtoa ja/tai punasolutiivistesiiirtoa.

- elvytystoimenpiteet.

Jos potilaalle ilmaantuu hengitys- tai sydänpysähdykseen viittaavia merkkejä, aloita elvytystoimenpiteet välittömästi.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Orgaaniset nitraatit, ATC-koodi: C01DA02.

Nitraatit lisäävät typpioksidin määrää verisuonten seinämässä ja stimuloivat sitä kautta guanylaattisykloasientsyymiä aiheuttaen verisuonen seinämän sileiden lihassolujen relaksaation. Vaikutus on voimistunut niillä verisuoniston alueilla, joilla verisuonten seinämän oma typpioksidituotanto on vähentynyt. Nitraattien edullinen vaikutus *angina pectoris*-kipuun perustuu niiden sydämen hapentarvetta pienentävään vaikutukseen. Pääasiallinen vaikutusmekanismi on kapasitanssisuonten dilataatio, jonka seurauksena laskimopaluu vähenee. Vasodilatoiva vaikutus kohdistuu myös valtimoihin, mikä aiheuttaa sepelvaltimoiden laajentumista sekä perifeerisen vastuksen vähenemistä. Nitraateilla on myös trombosyyttiaggregaatiota estävää vaikutusta.



## 5.2 Farmakokinetiikka

Glyseryyliitrinitraatin (GTN) transdermaalaisella annolla vältetään voimakas ensikierron metabolia maksassa, joten hyötyosuus on n. 75 %.

Nitraattien farmakokinetiikka vaihtelee yksilöllisesti. Huippupitoisuus, n. 326 pg/ml, saavutetaan keskimäärin 8 tunnissa 10 mg/24 h -depotlaastarin kiinnittämisen jälkeen.

GTN:n puoliintumisaika on 2–4 minuuttia. GTN sitoutuu plasman proteiineihin n. 60-prosenttisesti. GTN metaboloituu etupäässä maksassa, mutta myös mm. punasoluissa, glyserolidinitraateiksi, joilla on kanta-aineeseen verrattuna vain vähäinen vasodilatoiva vaikutus. Dinitraatit metaboloituvat edelleen inaktiivisiksi mononitraateiksi, glyseroliksi ja lopulta hiilidioksidiksi.

Deponit NT sopii myös äkkäille sekä munuaisten ja maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille.

## 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

### Akuutti toksisuus

RTECSin\* mukaan glyseryyliitrinitraatin LD<sub>50</sub>-arvot kerta-annoksen jälkeen ovat seuraavat:

<u>Eläinlaji</u>	<u>Antoreitti</u>	<u>LD<sub>50</sub> (mg/kg)</u>
Hiiri	i.v.	10,6
Rotta	i.v.	23,2
Kaniini	i.v.	45
Koira	i.v.	19
Hiiri	s.c.	110,0
Rotta	s.c.	94,0

\*Registry of Toxic Effects of Chemical Substances

### Toistuvan altistuksen aiheuttama toksisuus

13 viikon toksisuustutkimuksissa seuraavilla eläinlajeilla ei ilmennyt toksisia vaikutuksia annettaessa erilaisia annoksia suun kautta:

Hiiri	enintään 561 mg/kg/vrk
Rotta	enintään 230 mg/kg/vrk
Koira	enintään 5 mg/kg/vrk

Koirilla, jolle annettiin suun kautta 1, 5 ja 25 mg/kg 12 kuukauden ajan, esiintyi ajoittain methemoglobinemiaa, jota nähdään yleisesti orgaanisia nitraatteja käytettäessä. Mitään toksisia vaikutuksia ei ilmennyt kahden viikon laskimonsisäisessä annossa, jossa vuorokausiannos rotalle oli 5 mg/kg ja koirille 3 mg/kg. Rottaryhmässä, jonka vuorokausiannos oli 10 mg/kg, ilmeni kaksi selittämätöntä kuolemaa.

26 viikon tutkimuksessa, jossa uroskaniinien iholle annosteltiin päivittäin 10-prosenttista glyseryyliitrinitraattia, ei havaittu mitään toksisia vaikutuksia, kun annos iholle oli 15 mg/kg/vrk ja systeemisesti 60 mg/kg/vrk.

### Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Rotilla ja kaniineilla tehtiin lisääntymis- ja kehitystoksisuutta koskevia tutkimuksia käyttäen eri antoreittejä (laskimonsisäinen, intraperitoneaalinen, transdermaalinen). Näissä tutkimuksissa, jotka käsittivät hedelmällisyyttä, lisääntymiskykyä, sikiötoksisuutta sekä peri- ja postnataalista kehitystä koskevia kokeita, ei ilmennyt mitään vaikutuksia alkioihin, sikiöihin eikä nuoriin eläimiin edes emolle toksisilla annoksilla (5–20 mg/kg). Erityisesti glyseryyliitrinitraatin teratogeenisistä ominaisuuksista ei ilmennyt merkkejä.

Teratologiatutkimuksissa, joissa glyseryyliitrintraattivoidetta annosteltiin paikallisesti enintään annoksina 80 mg/kg/vrk rotille ja 240 mg/kg/vrk kaniineille, ei ilmennyt toksisia vaikutuksia emolle eikä sikiölle millään testatuista annoksista. Glyseryyliitrintraattia sisältävillä laastareilla ei ole tehty teratologiaa eläintutkimuksia.

#### Mutageenisuus

Glyseryyliitrintraatin mutageenisia vaikutuksia ei ole laajasti tutkittu. *S. typhimurium*-geenimutaatiotestin (Amesin testin) tulos oli negatiivinen.

#### Karsinogeenisuus

Glyseryyliitrintraatilla ei ole tehty tämän hetkistä huipputasoa edustavia karsinogeenisuustutkimuksia.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Päällyskalvo: biaksiaalisesti orientoitu polypropeeni (BOPP)-kalvo.  
Itsekiinnittyvä matriksikerros: akrylaatti-vinyylisetaatti-kopolymeeri.  
Suojakalvo: silikonilla päällystetty HDPE.

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kestoaika**

4 vuotta.

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 25 °C.  
Säilytä alkuperäispakkauksessa.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Depotlaastarit on yksittäispakattu ilmatiiviisiin pusseihin.

#### Pakkauskoot:

30 ja 100 depotlaastaria.  
Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

#### *Depotlaastarin kiinnityskohta*

Depotlaastari on tehokas, kunhan sitä ei kiinnitetä kohtaan, jossa iho on hyvin paksu (esim. jalkaan) ja jossa verenkierto on huono. Ihoärsytyksen välttämiseksi depotlaastari on kiinnitettävä joka päivä eri ihoalueelle. Samaa kiinnityskohtaa voi käyttää uudestaan aikaisintaan 2–3 päivän kuluttua. Depotlaastarin suositeltavin kiinnityspaikka on rintakehän etu- tai sivuosa. Näihin kohtiin on helppo yltää ja nämä alueet ovat suhteellisen liikkumattomia. Depotlaastari voidaan kuitenkin kiinnittää myös olkaparteen, reiteen, vatsaan tai olkapäähän.

#### *Kiinnityskohdan iho*

Kiinnityskohdan ihon on oltava terve, ehjä, suhteellisen rypytön ja karvaton.

- Depotlaastaria ei saa kiinnittää vaurioituneelle tai sairaalle iholle.
- Depotlaastari kiinnittyy paremmin, jos se kiinnitetään ihoalueelle, joka ei ole altiina

voimakkailla repivillä liikkeillä potilaan liikkua.

- Depotlaastaria ei saa kiinnittää hyvin karvaiselle ihoalueelle. Karvojen ajamista partakoneella tai leikkaamista saksilla ei suositella, koska karvat voivat kasvaessaan irrottaa laastarin iholta.

Kiinnityskohta on puhdistettava ja kuivattava ennen depotlaastarin kiinnittämistä.

- Iho on pestävä normaalisti saippualla ennen depotlaastarin kiinnittämistä. Ihoaluetta ei tarvitse pestä voimakkailla puhdistusaineilla, kuten alkoholilla.
- Depotlaastaria ei saa kiinnittää suihkun tai kylvyn jälkeen ennen kuin vartalo on jäähtynyt normaaliin lämpötilaan ja iho on kuiva. Jos depotlaastari on kiinnitettyä jo ennen kuin potilas menee suihkuun/kylpyyn tai uimaan, se pysyy yleensä hyvin iholle kiinnittyneenä ja toimii normaalisti. Potilaan ei varmuuden vuoksi pitäisi kuitenkaan olla vedessä liian kauan.

Ennen depotlaastarin kiinnittämistä ei saa käyttää ihonhoitotuotteita.

- Depotlaastarin aiotussa kiinnityskohdassa ei saa käyttää kosmeettisia valmisteita tai hygieniatuotteita, jotka sisältävät mm. öljyä, voiteita tai kosteusemulsioita, koska depotlaastari ei kiinnity hyvin rasvaiselle iholle. Huomaamaton luontainen ihoa suojaava rasvakerros ei vaikuta depotlaastarin kiinnittymiseen.

#### *Depotlaastarin kiinnittäminen*

Jokainen depotlaastari on pakattu yksittäin pussiin. Ota laastari pussista vasta juuri ennen sen kiinnittämistä. Tiivistä suljettu pussi on helppo repäistä auki pussin reunassa olevasta viillosta.

Ota depotlaastari pussista. Pidä depotlaastaria molemmin käsin kiinni siten, että suojakalvo on ylöspäin. Taivuta depotlaastarin toista puolta alaspäin, jotta laastarin keskellä oleva S-kirjaimen muotoinen leikkausviiva aukeaa.

Irrota suojakalvon toinen puoli. Älä koske itsekiinnittyvään pintaan.

Kiinnitä depotlaastari tätä varten valmistellulle ihoalueelle ja poista suojakalvon toinen puoli.

Paina depotlaastaria tasaisesti kädellä kiinni ihoon, jotta depotlaastarin koko itsekiinnittyvän pinnan kiinnittyminen tiukasti ihoon varmistuu.

Taita käytetty laastari kahtia itsekiinnittyvät pinnat vastakkain ja hävitä siten, etteivät ne joudu lasten käsiin.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

MACURE PHARMA ApS  
Hejrevej 39  
2400 Kööpenhamina  
Tanska

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

5 mg/24 h depotlaastari: 11820  
10 mg/24 h depotlaastari: 11821

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 6.11.1995  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 6.6.2005

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

22-10-2021

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Deponit NT 5 mg/24 timmar depotplåster  
Deponit NT 10 mg/24 timmar depotplåster

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

5 mg/24 h depotplåster: Ett 9 cm<sup>2</sup> depotplåster innehåller 18,7 mg glyceryltrinitrat, varav 5 mg frigörs på 24 timmar.

10 mg/24 h depotplåster: Ett 18 cm<sup>2</sup> depotplåster innehåller 37,4 mg glyceryltrinitrat, varav 10 mg frigörs på 24 timmar.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1

### 3. LÄKEMEDELSFORM

Depotplåster.

Deponit NT är ett kvadratisk plåster med rundade hörn, som består av en täckmembran, ett självhäftande matrixskikt som innehåller läkemedlet och en skyddshinna. Matrixskiktet som innehåller läkemedlet är ogenomskinligt och färglöst. Ovanpå det finns ett genomskinligt böjligt täckmembran.

I skyddshinnan, som ska avlägsnas innan plåstret appliceras på huden, finns en S-formad perforation som underlättar avlägsnandet. Storleken på 5 mg/24 h depotplåster är 9 cm<sup>2</sup> och på 10 mg/24 h depotplåster 18 cm<sup>2</sup>.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Profylaktisk behandling av *angina pectoris*.  
Hålla en perifer venös kanyl öppen.

#### 4.2 Dosering och administreringssätt

##### Dosering

##### Profylaktisk behandling av *angina pectoris*

Nitratsvaret varierar hos olika patienter; vid behandlingen ska den minsta effektiva dosen användas. Behandlingen inleds vanligtvis med ett Deponit 5 mg/24 h (0,2 mg/h) depotplåster. Vid underhållsbehandling kan dosen ökas till två Deponit 5 mg/24 h depotplåster eller till ett Deponit 10 mg/24 h depotplåster (0,4 mg/h) per dygn.

##### Hålla en perifer venös kanyl öppen

Ett 5 mg/24 h depotplåster halveras. Ett halvt plåster (2,5 mg/24 h) fästs på huden 0,5–1,0 cm proximalt om punktionsstället längs med venen eller på annat sätt intill kanylen. Plåstret ska bytas ut till ett nytt med 24 timmars mellanrum.

### *Äldre patienter*

Det är inte nödvändigt att ändra på dosen för äldre patienter.

### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt av produkten hos barn har ännu inte fastställts.

### Administreringssätt

Plåstret fästes på frisk, hel, relativt rynkfri och hårfri hud. Innan plåstret ska fästas får inga hudvårdsprodukter appliceras på huden. Ett tidigare använt hudområde kan användas igen efter några dagar. Plåstret kan behållas på under bad, dusch och fysisk aktivitet, men bör tas av vid bastubad.

För att undvika utveckling av tolerans rekommenderas att plåstret är fäst på huden endast 12–16 timmar, för att säkerställa en paus i användningen av glyceryltrinitrat på 8–12 timmar. Under pausen kan man överväga att använda andra läkemedel som inte innehåller nitrater för behandling av *angina pectoris*.

## **4.3 Kontraindikationer**

Plåster som innehåller glyceryltrinitrat får inte användas om patienten har:

- Överkänslighet mot aktiva substanser, andra organiska nitrater eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- akut blodcirkulationsstörning förknippad med betydande hypotension (chock, kollaps)
- kardiogen chock (om tillräckligt högt slutdiastoliskt tryck inte kan upprätthållas med lämpliga metoder)
- allvarlig hypotension (systoliskt blodtryck < 90 mmHg)
- allvarlig hypovolemi
- allvarlig anemi
- hjärtsvikt orsakad av förträngning, aorta- eller mitralstenos, hypertrofisk obstruktiv kardiomyopati eller konstriktiv perikardit
- hjärttamponad
- tillstånd förknippade med förhöjt intrakraniellt tryck

Samtidig användning med fosfodiesteras typ 5-hämmare (PDE5), (t.ex. sildenafil, vardenafil, tadalafil) är kontraindicerat, eftersom det här kan förstärka glyceryltrinitratets vasodilaterande effekt och orsaka allvarlig hypotension (se avsnitt 4.4 och 4.5).

## **4.4 Varningar och försiktighet**

Glyceryltrinitrat ska användas med särskild försiktighet under noggrann övervakning av läkare om patienten har:

- lågt fyllnadstryck i hjärtat (t.ex. vid vänsterkammarsvikt som uppkommer i samband med akut hjärtinfarkt). Sänkning av det systoliska blodtrycket under 90 mmHg ska undvikas.
- ortostatisk störning.

Utveckling av tolerans och korstolerans för andra nitroföreningar har beskrivits. Eftersom tolerans för glyceryltrinitratplåster utvecklas, kan effekten av sublinguallt glyceryltrinitrat som används vid ansträngning delvis försvagas.

Deponit NT-behandling får inte avbrytas på grund av användning av fosfodiesteras typ 5-hämmare (t.ex. sildenafil, vardenafil, tadalafil), eftersom risken för *angina pectoris* kan öka (se avsnitt 4.3 och 4.5). Patienter som använder Deponit NT-plåster som underhållsbehandling ska informeras om att de inte får använda produkter som innehåller fosfodiesteras-hämmare (t.ex. sildenafil, vardenafil, tadalafil) (se avsnitt 4.3).

### Hypoxemi

Försiktighet ska iakttagas vid behandling av patienter som lider av hypoxemi orsakad av svår anemi (inklusive hypoxemi orsakad av G6PD-brist), eftersom deras biotransformation av glyceryltrinitrat är försvagad.

Försiktighet ska också iakttagas vid behandling av patienter med hypoxemi och obalans i ventilation/perfusion orsakad av en lungsjukdom eller ischemisk funktionsnedsättning i hjärtat.

Patienter med *angina pectoris*, hjärtinfarkt eller hjärnischemi har ofta också förändringar i små luftvägar (särskilt alveolär hypoxi).

Under dessa omständigheter uppstår vasokonstriktion i lungorna för att förskjuta perfusionen från områden med alveolär hypoxi till bättre ventilerade områden i lungan (Euler-Liljestrand-mekanismen, se även avsnitt 4.8). Eftersom glyceryltrinitrat är en kraftig vasodilatator, kan det förhindra denna skyddande vasokonstriktion och därmed öka perfusionen i lungområden med dålig ventilation, vilket försämrar ventilation-/perfusion-obilansen och vidare minskar syrets partialtryck i artärerna.

### Methemoglobinemi

Methemoglobinemi har rapporterats efter behandling med glyceryltrinitrat. Methemoglobinemi får inte behandlas med metylenblått, om patienten har glukos-6-fosfatbrist eller methemoglobinreduktasbrist (se även avsnitt 4.9).

Glyceryltrinitratplåster är inte avsedda för behandling av *akuta angina pectoris*-anfall.

Glyceryltrinitratplåster ska tas bort vid bastubad. Det är inte nödvändigt att ta bort plåstret före magnetundersökning (MRI) eller elkonvertering, eftersom plåstret inte innehåller aluminium eller andra basmetaller, och därmed orsakar ett applicerat plåster inte risk för brännskador i huden.

Plåstret ska avlägsnas före diatermibehandling på grund av eventuell uppkomst av lokal värme.

Om patienten nyligen har haft en hjärtinfarkt eller om akut hjärtsvikt har uppkommit, ska glyceryltrinitratplåster användas med försiktighet under noggrann medicinsk övervakning och/eller hemodynamisk kontroll.

Om patienten utvecklar signifikant hypotension, bör avlägsnande av plåster övervägas som en del i behandlingen av hypotensionen.

För att förebygga anfall av bröstsmärta hos patienten får behandlingen inte avslutas plötsligt. Liksom vid byte av andra nitratpreparat till en annan typ av behandling hos patienter med långvarig behandling, ska behandling med glyceryltrinitrat avslutas stegvis och den nya behandlingen påbörjas samtidigt.

Belastningsutlöst bröstsmärta kan uppkomma oftare när plåstret inte används, vilket bör beaktas. I sådana fall bör annan samtidig behandling användas för att förebygga belastningsutlöst bröstsmärta.

Behandling med glyceryltrinitrat kan förvärra bröstsmärta som orsakas av hypertrofisk kardiomyopati. Glyceryltrinitrat kan också öka ögontrycket hos patienter med glaukom.

Förekomsten och styrkan för nitrathuvudvärk i början av behandlingen kan minskas genom att inleda behandlingen med låga doser. Dosen ökas stegvis till önskad terapeutisk nivå.

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Andra blodtryckssänkande läkemedel, såsom betablockerare, kalciumantagonister, vasodilatatorer (t.ex. fosfodiesterashämmare såsom sildenafil), ACE-hämmare, diuretika, osv. och/eller alkohol kan

vid samtidig användning öka den hypotensiva effekten av Deponit NT. Antipsykotika och tricykliska antidepressiva läkemedel kan ha liknande effekt.

Samtidig användning av fosfodiesterashämmare, såsom sildenafil, vardenafil och tadalafil, ökar den hypotensiva effekten av Deponit NT (se avsnitt 4.3 och 4.4). Följden kan vara livshotande hjärt- och kärlkomplikationer. Därför får patienter som behandlas med Deponit NT inte använda fosfodiesterashämmare (t.ex. sildenafil, vardenafil och tadalafil).

Samtidig användning av Deponit NT och dihydroergotamin kan öka biotillgängligheten av dihydroergotamin. Detta kräver särskild uppmärksamhet hos patienter med kranskärlssjukdom, eftersom dihydroergotamin motverkar effekten av Deponit NT och kan leda till kranskärlssammandragning.

NSAID-läkemedel (förutom acetylsalicylsyra i låga doser som antitrombotiskt läkemedel) kan i vissa fall försvaga det terapeutiska svaret av glyceryltrinitrat.

Sapropterin (tetrahydrobiopterin, BH4) är en kofaktor till kväveoxidsyntetas. Det rekommenderas att försiktighet alltid iakttas vid användning av läkemedel som innehåller sapropterin tillsammans med vasodilaterande preparat som påverkar metabolismen eller funktionen av kväveoxid (NO). Till dessa hör klassiska kväveoxid-donatorer (t.ex. glyceryltrinitrat, isosorbiddinitrat, isosorbid-5-mononitrat och andra motsvarande preparat).

Samtidig användning med amifostin och acetylsalicylsyra kan förstärka den blodtryckssänkande effekten av glyceryltrinitrat.

ACE-hämmare, speciellt de som innehåller en SH-grupp, såsom kaptopril, kan försvaga utvecklingen av nitratolerans.

## **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

### Fertilitet

I reproduktionsstudier på råttor och kanin, där olika administrerings sätt användes, framkom inga effekter på parning, fertilitet eller allmänna reproduktionsparametrar. Det finns inga uppgifter om effekten av glyceryltrinitrat på fertiliteten hos människa.

### Graviditet

I reproduktionsstudier på råttor och kanin, där olika administrerings sätt användes, framkom inga effekter på embryon, foster eller unga djur ens vid toxiska doser till honan.

I reproduktionsstudier där man använde glyceryltrinitratsalva för lokal administrering på råttor i doser på högst 80 mg/kg/dygn och till kanin i doser på högst 240 mg/kg/dygn, framkom inga skadliga effekter av glyceryltrinitrat på foster. Det finns dock inte tillräckliga och välkontrollerade studier av glyceryltrinitrat hos gravida kvinnor.

Eftersom studier på djur inte alltid förutspår terapisvar hos människan, får glyceryltrinitrat användas under graviditet endast om det är absolut nödvändigt och endast under handledning av läkare och fortgående övervakning. Särskild försiktighet bör iakttas under den första trimestern av graviditeten.

### Amning

De uppgifter som finns tillgängliga är bristfälliga och är inte obestridliga, och därmed är det inte möjligt att bedöma den risk som barnet utsätts för vid användning av läkemedlet under amning. Enligt tillgängliga uppgifter utsöndras nitrater i bröstmjölk och kan orsaka methemoglobinemi hos småbarn. Mängden nitroglycerin som utsöndras i bröstmjölk hos människa har inte utretts. Eventuella skadliga effekter av nitrater på ammande barn kan inte uteslutas.

Man måste fatta ett beslut om att avsluta antingen amningen eller behandlingen med Deponit NT



med hänsyn till nyttan av amningen för barnet och nyttan av behandlingen för modern.

#### 4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Användning av glyceryltrinitrat kan särskilt i början av behandlingen eller i samband med dosändringar försvaga patientens reaktionsförmåga eller i sällsynta fall orsaka ortostatisk hypotension och yrsel (samt undantagsvis svimning i samband med överdosering). Patienter som upplever dessa symtom ska avstå från att köra och använda maskiner.

#### 4.8 Biverkningar

Biverkningar som har observerats vid användning av glyceryltrinitrat:

Organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Mycket sällsynta (< 1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)
Blod och lymfatisk				methemogl obinemi		
Psykiska störningar		förvirring				
Centrala och perifera nervsystemet	huvudvärk	svindel (även postural), sömnighet		svimning		
Hjärtat		takykardi	<i>angina pectoris</i> -ökade symtom	bradykardi, reversibelt AV-block		hjärtklappning
Blodkärl		ortostatisk hypotension	försvagad blodcirkulation (ibland förknippad med bradyarytmi och	rodnad i huden		hypotension
Magtarmkanalen	illamående, kräkningar				halsbränna	
Hud och subkutan vävnad			allergiska hudreaktioner (t.ex. utbrett hudutslag), allergiskt kontakteksem			exfoliativ dermatit, generaliserat hudutslag
Allmänna symtom och symtom vid administrering		asteni	klåda, klåda vid administreringsstället,			

Organsystem	Mycket vanliga (≥ 1/10)	Vanliga (≥ 1/100, < 1/10)	Mindre vanliga (≥ 1/1 000, < 1/100)	Sällsynta (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Mycket sällsynta (< 1/10 000)	Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga)
			erytem, irritation			
Undersökningar						ökad hjärtfrekvens

I samband med användning av organiska nitrater har allvarliga reaktioner relaterade till onormalt lågt blodtryck rapporterats, såsom illamående, kräkningar, rastlöshet, blekhet och överdriven svettning.

Under behandling med glyceryltrinitrat kan övergående hypoxemi förekomma, på grund av att en relativ omfördelning av blodcirkulationen kan ske i de områden där ventilationen i lungalveolerna är nedsatt. Särskilt hos patienter med kranskärslsjukdom kan detta leda till hypoxi i hjärtmuskeln.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea Registret över läkemedelsbiverkningar

PB 55

FI-00034 Fimea

## 4.9 Överdoser

#### Erfarenhet från djurförsök

Hos råttor observerades betydande dödlighet (LD<sub>50</sub>) vid intravenösa engångsdoser på 23,2 mg/kg och hos mus vid intravenösa engångsdoser på 10,6 mg/kg.

Hos råttor observerades betydande dödlighet (LD<sub>50</sub>) vid subkutana engångsdoser på 94 mg/kg och hos mus vid subkutana engångsdoser på 110 mg/kg.

#### Erfarenhet hos människa

##### *Symtom*

- lågt blodtryck ≤ 90 mmHg
- blekhet
- svettning
- svag puls
- reflextakykardi
- kollaps
- svimning
- postural svindel
- huvudvärk
- asteni
- svindel
- illamående

- kräkningar
- diarré

Methemoglobinemi har också rapporterats till följd av oavsiktlig överdosering hos patienter som använt andra organiska nitrater. Under biotransformationen av glyceryltrinitrat frigörs nitritjoner, som kan orsaka methemoglobinemi och cyanos. Följderna är takypné, ångest, medvetlöshet och hjärtstillestånd. Man kan inte utesluta möjligheten, att överdosering av glyceryltrinitrat orsakar denna biverkning.

Vid användning av mycket höga doser kan det intrakraniella trycket öka. Det här kan orsaka symptom relaterade till hjärnan.

Vid administrering via huden är överdosering av glyceryltrinitrat osannolik.

#### *Allmänna vårdåtgärder*

- Sluta ge läkemedlet (avlägsna plåstret)
- Allmänna åtgärder, vid eventuell hypotension eller symptom på kollaps hos patienten är
  - att placera patienten i liggande ställning med huvudet neråt och benen upphöjda eller vid behov linda patientens ben med stödbandage
  - ge tilläggs syre
  - öka plasmavolymen (intravenös vätsketerapi)
  - Specifik chockbehandling (patienten skickas till en intensivvårdsenhet).

#### *Särskilda vårdåtgärder*

- höja blodtrycket om det är mycket lågt
- läkemedelsbehandling med vasokonstriktorer, till exempel noradrenalinhydroklorid
- behandla methemoglobinemi
  - använda ett utvalt methemoglobinreducerande ämne (C-vitamin, metylenblått eller toluidin)
  - syretillförsel (vid behov)
  - inleda respiratorbehandling
  - hemodialys (vid behov)

Methemoglobinemi får inte behandlas med metylenblått, om patienten har glukos-6-fosfatbrist eller methemoglobinreduktasbrist (se även avsnitt 4.4). När denna behandling är kontraindicerad eller saknar effekt rekommenderas blodbyte och/eller transfusion med erytrocytkoncentrat.

- återupplivningsåtgärder.

Om symptom som tyder på andnings- eller hjärtstillestånd uppkommer hos patienten, ska återupplivningsåtgärder vidtas omedelbart.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Organiska nitrater, ATC-kod: C01DA02.

Nitrater ökar mängden kväveoxid i kärlväggarna och stimulerar därmed enzymet guanylatcyklas som relaxerar glatta muskelceller i kärlväggarna. Effekten är kraftigare i de blodkärlsområden, där kärlväggarnas egen produktion av kväveoxid är nedsatt. Vid behandling av angina pectoris baserar sig den positiva effekten av nitrater på att de minskar hjärtats behov av syre. Den huvudsakliga verkningsmekanismen är dilatation i kapacitanskärnen, varvid den blodmängd som återvänder till hjärtat minskar. Den vasodilaterande effekten uppkommer även i artärerna, varvid kransartärerna vidgas och det perifera motståndet minskar. Nitrater har också en hämmande effekt på trombocyttaggregationen.

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Genom transdermal administrering av glyceryltrinitrat (GNT) undviks kraftig förstapassagemetabolism i levern, varvid biotillgängligheten är ca 75 procent.

Nitraternas farmakokinetik varierar individuellt. Maximal halt på ca 326 pg/ml uppnås i genomsnitt inom 8 timmar efter applicering av ett 10 mg/24 h depotplåster.

Halveringstiden för GTN är 2–4 minuter. Plasmaproteinbindningen för GTN är ca 60 procent. GTN metaboliseras i huvudsak i levern, men även i bland annat erytrocyterna till glyceryl dinitrate, som jämfört med moderföreningen har endast en svag vasodilaterande effekt. Dinitrater metaboliseras vidare till inaktiva mononitrater, glycerol och slutligen till koldioxid.

Deponit NT lämpar sig även för äldre samt patienter med njur- och leversvikt.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

### Akut toxicitet

LD50-värdena för glyceryltrinitrat efter en engångsdos är enligt enligt RTECS\*:

<u>Djurart</u>	<u>Administreringsväg</u>	<u>LD<sub>50</sub> (mg/kg)</u>
Mus	i.v.	10,6
Råtta	i.v.	23,2
Kanin	i.v.	45
Hund	i.v.	19
Mus	s.c.	110,0
Råtta	s.c.	94,0

\*Registry of Toxic Effects of Chemical Substances

### Toxisk effekt vid upprepad exponering

I 13 veckor långa toxicitetsstudier på följande djurarter observerades inga toxiska effekter vid administrering av olika doser oralt:

Mus	högst 561 mg/kg/dygn
Råtta	högst 230 mg/kg/dygn
Hund	högst 5 mg/kg/dygn

Hos hundar som fick 1, 5 och 25 mg/kg i 12 månaders tid, förekom tidvis methemoglobinemi, som ses allmänt vid användning av organiska nitrater. Inga toxiska effekter observerades vid intravenös administrering i två veckor, varvid dygnsdosen till råttor var 5 mg/kg och till hundar 3 mg/kg. I den grupp av råttor vars dygnsdos var 10 mg/kg, uppkom två oförklarliga dödsfall.

I 26 veckor långa studier, varvid 10-procentigt glyceryltrinitrat applicerades på huden på hankaniner dagligen, observerades inga toxiska effekter, då dosen på huden var 15 mg/kg/dygn och systemiskt 60 mg/kg/dygn.

### Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

Reproduktions- och utvecklingstoxicitet utfördes på råtta och kanin med olika administreringsvägar (intravenös, intraperitoneal, transdermal). I dessa studier, som omfattade undersökningar av fertilitet, fortplantningsförmåga, fostertoxicitet samt peri- och postnatal utveckling, observerades inga effekter på embryon, foster eller unga djur ens vid toxiska doser till honan (5–20 mg/kg). Särskilt i undersökningar av glyceryltrinitratets teratogena egenskaper påvisades inga tecken.

I teratologistudier, där glyceryltrinitratsalva administrerades lokalt i doser om högst 80 mg/kg/dygn på råttor och 240 mg/kg/dygn på kanin, observerades inga toxiska effekter på honan eller fostret vid någon av de testade doserna. Teratologiska studier på djur har inte utförts med plåster som innehåller glyceryltrinitrat.

#### Mutagenicitet

Inga omfattande studier om mutagena effekter av glyceryltrinitrat har utförts. *S. typhimurium*-genmutationstest (Ames test), resultatet var negativt.

#### Karcinogenicitet

Inga karcinogenicitetsstudier som motsvarar den aktuella toppnivån har utförts på glyceryltrinitrat

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Täckmembran: biaxialt orienterad polypropenfilm (BOPP).  
Självhäftande matrixskikt: akrylat-vinylacetat copolymer.  
Skyddshinna: HDPE med silikonöverdrag.

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

4 år

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras vid högst 25 °C.  
Förvaras i originalförpackningen.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Depotplåstren är packade i enskilda lufttäta påsar.

#### Förpackningsstorlekar:

30 och 100 depotplåster.  
Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

#### *Applicering av depotplåster*

Depotplåstret är effektivt om det inte fästes på ett ställe där huden är mycket tjock (t.ex. på foten) och blodcirkulationen är dålig. För att undvika hudirritation ska plåstret fästas på olika hudområden varje dag. Samma hudområde kan användas på nytt tidigast efter 2–3 dagar.

Det rekommenderas att plåstret fästes framtill och på sidan av bröstkorgen. Det är lätt att nå dessa områden och de är relativt orörliga. Depotplåstret kan också fästas på överarmen, låret, buken eller axeln.

#### *Huden på fästället*

Huden där plåstret fästes ska vara frisk, hel, relativt rynkfri och hårlös.

- Depotplåstret får inte appliceras på skadad eller sjuk hud.
- Depotplåstret fäster bättre om det appliceras på ett hudområde som inte är utsatt för

- kraftiga rivande rörelser då patienten rör på sig.
- Depotplåstret får inte fästas på mycket håriga hudområden. Behåring ska inte avlägsnas med rakapparat eller sax, eftersom plåstret kan lossna när hårstråna växer upp.

Rengör och torka huden innan depotplåstret fästes.

- Tvätta huden med tvål som normalt innan depotplåstret fästes. Hudområdet behöver inte rengöras med kraftiga rengöringsmedel, såsom med alkohollösning.
- Efter dusch eller bad får depotplåstret inte fästas på huden förrän kroppen har svalnat till normal temperatur och huden är torr. Om depotplåstret har applicerats redan innan patienten duschar/badar eller simmar, sitter det vanligen bra på huden och fungerar på normalt sätt. För säkerhets skull bör patienten dock inte vara i vatten för länge.

Använd inga hudvårdsprodukter innan depotsplåstret ska fästas.

- På ett planerat fästområde för depotplåstret får patienten inte använda kosmetiska produkter eller hygienprodukter som innehåller bl.a. olja, salva eller fuktighetsemulsion, eftersom depotplåstret inte fäster väl på mycket fet hud. Obemärkt naturligt fettskikt som skyddar huden påverkar inte depotplåstrets fästförmåga.

#### *Applicering av depotplåster*

Varje depotplåster är packat i en separat påse. Ta plåstret ur påsen först när det ska fästas. Det är lätt att riva upp den tätt förslutna påsen längs perforeringen i påsens kant.

Ta depotplåstret ur påsen. Håll i depotplåstret med båda händerna så att skyddshinnan är vänd uppåt. Böj den ena sidan av depotplåstret neråt, så att den S-formade perforeringen i mitten öppnar sig.

Avlägsna den ena halvan av skyddshinnan. Rör inte vid den självhäftande ytan.

Fäst depotplåstret på den hudyta som har förberetts och avlägsna den andra halvan av skyddshinnan.

Tryck plåstret jämnt med handen mot huden, så att hela den självhäftande ytan av depotplåstret för att säkerställa att det fäster tätt mot huden.

Vik ihop det använda plåstret med de självhäftande ytorna mot varandra och kassera det så att barn inte kommer åt det.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Macure Pharma ApS  
Hejrevej 39  
2400 Köpenhamn  
Danmark

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

5 mg/24 h depotplåster: 11820  
10 mg/24 h depotplåster: 11821

## **9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 6.11.1995  
Datum för den senaste förnyelsen: 6.6.2005

## **10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

22-10-2021